

## HISTOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN IM ZUSAMMEN- HANG MIT DEN NERVEN DER GESCHWÜLSTE

T. MAROS, L. LÁZÁR und Z. ZAKARIÁS

(Eingegangen am 30. Mai 1956)

Eine der aktuellen Fragen der Onkologie ist der Einfluss des Nervensystems auf das Wachstum der Geschwülste.

In der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts waren die Forscher beinahe einheitlich der Auffassung, dass sich die Geschwulst im Organismus parasitär entwickelt und ein autonomes Gebilde darstellt, auf welches der Organismus keinerlei Einfluss ausübt. Die experimentellen Forschungen, bei denen die geschwulstige Degeneration der verschiedenen Gewebsarten in Gewebskulturen auf Wirkung physikalischer und chemischer Faktoren nachgewiesen werden konnte (BENEWOLENSKAJA u. a.) lieferten wertvolle Angaben über die Entstehung einzelner Geschwulstformen.

Es besteht indessen kein Zweifel, dass die Geschwulstkrankheit im lebenden Organismus ganz anderen Voraussetzungen begegnet und unter den die Entwicklung der Geschwülste beeinflussenden zahlreichen Faktoren sehr wahrscheinlich dem die biologischen Prozesse regulierenden Nervensystem eine bedeutende Rolle zukommt.

Sowjetische Forscher haben im Zusammenhang mit ihren experimentellen und klinischen Beobachtungen darauf hingewiesen, dass die Entwicklung der Geschwülste mittels Durchtrennung der sensorischen Nerven verzögert werden kann. Auch andere Autoren teilten ähnliche, wenn auch nicht immer übereinstimmende Wahrnehmungen mit.

Die Feststellungen von SUSNE und anderen Autoren stehen zu diesen Ergebnissen in Gegensatz; ihrer Ansicht nach wird das Wachstum der Geschwülste nach der Durchtrennung der Nerven beschleunigt, weshalb man auch mit der von einzelnen Forschern zu therapeutischen Zwecken empfohlenen Neurotomie eine gegensätzliche Wirkung erzielen kann.

Hinsichtlich der Frage, welche Folgen sich aus der Durchschneidung der sympathischen und medullären Nerven für die Entwicklung der Geschwülste ergeben, gehen die Meinungen der Autoren auseinander.

Nach ITCHIKAWA, KOTZAREFF (1925), LORIN-EPSTEIN, BONDARTSCHUK (1927), PEARCE und VAN ALLEN (1927), TSUNODA (1927), EIGER, CZARNECKI (1931), ferner GY. VARGHA (1954) wird das Wachstum der Geschwülste und die

Metastasenbildung nach der Durchtrennung der vegetativen (Sympathikus- und Vagus-) Fasern beschleunigt.

TINOZZI und HEIM (1928), N. N. PETROW (1953) u. a. stellten bei ihren Versuchen und klinischen Beobachtungen fest, dass das geschwulstige Wachstum mittels Durchtrennung der Sympathikus- und Vagusfasern gehemmt werden kann, ja dass sich die Geschwülste nach der Sympathikotomie und Vagotomie bisweilen auch zurückentwickeln. Ähnliche widersprechende Resultate ergeben sich auch aus den Berichten der Forscher, die das Wachstum der Geschwülste mittels Durchschneidung der zerebralen und medullären Nerven zu beeinflussen suchten (TSUNODA, MEISSEL und LARIONOW). Wenn auch die angeführten experimentellen und klinischen Beobachtungen vom therapeutischen Gesichtspunkt nur geringen konkreten Nutzen erbrachten, besteht doch kein Zweifel, dass die Frage der Beziehungen zwischen den Geschwulstkrankheiten und dem Nervensystem durch diese Forschungen auf eine realere Grundlage gestellt wurde.

In der vorliegenden Mitteilung wollen wir uns ausschliesslich mit der Untersuchung der in den Geschwülsten anzutreffenden Nerven-elemente befassen, wobei wir alle experimentellen und klinischen Beobachtungen, welche die Wirkung des neurohormonalen und Zentralnervensystems auf die Entwicklung und das Wachstum der Geschwülste untersuchten, unberücksichtigt lassen (A. D. SPERANSKI, SOKOLOW, C. P. BALITZKIJ, GY. PUTNOKY, F. GYERGYAY [1953], J. BALÓ, GY. VARGA [1953] u. v. a.).

Die Nerven-elemente der Geschwülste werden seit nahezu 50 Jahren untersucht. YOUNG arbeitete 1897 11 menschliche Geschwülste (Sarkom, Karzinom und Myom) mit der EHRlich'schen Methylenblau-Vitalfärbung auf und gelangte zu dem Schluss, dass die in den Geschwülsten befindlichen Nerven vasomotorischer Natur sind. K. MEYER untersuchte 1910 mit der BIELSCHOWSKY'schen Silberimprägnationsmethode 10 Geschwülste (Myom, Karzinom, Sarkom und Fibrom) und stellte fest, dass die Geschwülste keine Nerven enthalten. GOLDMANN fand 1911 bei der Untersuchung der Gefässversorgung der Geschwülste mit der WEIGERT'schen Markscheidenfärbung Nerven in der Substanz der epithelialen und bindegewebigen Geschwülste, die seiner Meinung nach im Laufe der Tumordinvasion aus dem Grundgewebe in das Geschwulstgewebe gelangt waren.

ITCHIKAWA, BAUM, KOTZAREFF und UWATOKO (1924—1926) fanden mit Hilfe verschiedener histologischer Methoden im Teerkrebs der Kaninchen ein reiches Nervennetz und Nervenendigungen. Die von ihnen veröffentlichten mikroskopischen Aufnahmen wirken jedoch nicht überzeugend, weshalb auch verschiedene Autoren diese Gebilde für Bindegewebsfasern halten.

Nach Pinselung der Mäusehaut mit Teerderivaten beobachtete man die Hyperproliferation der Nerven, ohne dass man jedoch in den auf Wirkung chronischer Reize zur Entwicklung gekommenen Papillomen oder Teerkrebsen

Nerven gefunden hätte. Nach anderen Beobachtungen sind im Teerkrebs der Kaninchen Nerven niemals anzutreffen, während im Gewebe der benignen Geschwülste Nervelemente in allen Fällen reichlich anwesend sind. MARTINOW (1927) wies bei Mäusekrebsformen und menschlichen Lippenkarzinomen mit der EHRlich'schen Methylenblau-Vitalfärbung und GOLG'schen Methode neugebildete proliferierende Nerven nach. Die Nerven zeigen Regenerationerscheinungen und sind von Geschwulstzellen umgeben.

Unter den sich mit den Nervelementen der Geschwülste befassenden früheren Literaturangaben ist die ausführliche Studie von ERNST HERZOG über menschliche Geschwülste beachtenswert. Nach eingehender Untersuchung von 100 gut- und bösartigen Geschwülsten und Geschwulstmetastasen gelangte dieser Autor zu folgenden Schlüssen: Im Stroma der Geschwülste sind Nerven häufig anzutreffen, wenn der Tumor nicht umschrieben und das von ihm infiltrierte Organ mit Nerven reich versehen ist. Die gut umschriebenen Tumoren enthalten — unabhängig davon, ob sie gut- oder bösartig sind — niemals Nerven, und das sekundäre Hineinwachsen der Nervelemente aus den umgebenden intakten Geweben in die Geschwulstsubstanz ist niemals zu beobachten.

Die in den Geschwülsten anwesenden Nerven gelangen im Laufe des Tumorwachstums aus den intakten Geweben in die Geschwulst, denen gegenüber sie sich — anders als viele Gewebsarten — auffallend widerstandsfähig erweisen.

Die längs der Blutgefäße in die Geschwulstmasse eindringenden vegetativen Nervenfasern haben nichts mit der Innervation der Geschwülste zu tun, da die Tumoren »eigentümliche, funktionsfähige oder trophische Nerven ebenso entbehren wie Nervenendigungen«.

Mit Hilfe des CAJAL'schen Verfahrens vermochte TSUNODA 1927 aus gutartigen Geschwülsten (Lipomen, Myomen, Angiomen) Nerven zu imprägnieren, fand aber, dass die Nerven in Teerkrebsen und malignen menschlichen Geschwülsten vollständig fehlen.

Im Gegensatz dazu fanden viele Autoren (MARTINOW 1930; M. N. MEISSEL und L. F. LARIONOW 1930—1931) in experimentell erzeugten Teerkrebsen und bösartigen menschlichen Geschwülsten Nervenfasern ohne Endigungen.

Laut MISKOLCZY (1938) üben die in den Geschwülsten anzutreffenden Nerven, die mit den Blutgefäßen in enger Verbindung stehen, ihre Wirkung auf die Geschwülste weniger unmittelbar als eher durch die Innervation der Gefäße aus.

Die in der neueren Literatur mitgeteilten Beobachtungen bestätigen die Anwesenheit von Nervelementen in den Tumoren, ja nach einzelnen Angaben bestehen in menschlichen und tierischen Tumoren zwischen den Nervelementen und Geschwulstzellen enge Beziehungen.

So sehr auch die Auffassungen der Autoren über die Natur der in den Geschwülsten anwesenden Nervelemente auseinandergehen, ist es doch eine unbezweifelbare Tatsache, dass die Tumoren Nervelemente enthalten, die in der Entfaltung der Geschwulstkrankheit sicherlich eine Rolle spielen.

### Eigene Untersuchungen

Unsere Untersuchungen nahmen wir an 56 menschlichen Geschwülsten vor, die überwiegend aus der Chirurgischen, Geburtshilflich-Gynäkologischen, Kieferchirurgischen und Neurochirurgischen Klinik in Marosvásárhely stammten, weshalb wir den Leitern dieser Kliniken auch an dieser Stelle für die Überlassung des Materials unseren aufrichtigen Dank zum Ausdruck bringen möchten.

Die durch Operationen entfernten Geschwülste wurden in frischem Zustand in 1 : 9 verdünntem neutralem Formalin fixiert und im Laufe von 1½ Jahren histologisch aufgearbeitet (eine Ausnahme bilden die aus der Neurochirurgischen Klinik stammenden Tumoren, die wir in fixiertem Zustand erhielten).

Die histologische Diagnose der Geschwülste wurde auf Grund des gleichzeitig zur Untersuchung eingesandten Materials von F. GYERGYAY, dem Leiter des Instituts für Pathologische Anatomie, aufgestellt.

Die aus dem fixierten Tumormaterial hergestellten 10—15  $\mu$  dicken Gefrierschnitte wurden nach dem von L. LÁZÁR modifizierten Silberimprägnationsverfahren imprägniert. Bei Anwendung dieses Verfahrens treten die Nerven und ihre Endigungen auf blassgelber Grundlage in tiefer Tönung in Erscheinung, so dass die Kontrastfärbung überflüssig wird.

Die Schnitte wurden bei sämtlichen Geschwülsten aus der zentralen und peripheren Zone hergestellt. Die unsererseits aufgearbeiteten 56 Geschwülste lassen sich folgendermassen aufteilen :

#### 1. Gutartige Geschwülste

Fibromyoma uteri .....	4 Fälle
Adenomyomatosis prostatae .....	4 «
Fibroadenoma mammae .....	4 «
Mastopathia cystica mammae .....	1 Fall
Fibrome anderer Lokalisation .....	4 Fälle
Papilloma faciei .....	1 Fall
Cysta salivaris .....	1 «
Cysta brunea femoris .....	1 «
Cystadenoma ovarii .....	2 Fälle

## 2. Bösartige Geschwülste

Cc. labii mandibulae recid. ....	1 Fall
Cc. simplex solidum mammae .....	3 Fälle
Adenocarcinoma ventriculi .....	3 «
Adenocarcinoma mammae .....	2 «
Adenocarcinoma fungosum ventriculi .....	1 Fall
Adenocarcinoma muciparum ventriculi ....	1 «
Adenocarcinoma coeci .....	1 «
Cc. planocellulare uteri .....	2 Fälle
Cc. vesicae urinariae .....	2 «
Adenocarcinoma exulcerans recti .....	1 Fall
Sarcoma fusocellulare antebrachii .....	1 «
Epulis .....	2 Fälle

## 3. Neurale Geschwülste

Meningeoma .....	5 Fälle
Glioblastoma multiforme .....	3 «
Ependymoma .....	1 Fall
Astrocytoma .....	2 Fälle
Astroblastoma .....	1 Fall
Ganglioneuroma .....	1 «
Cc. Metastase im Gehirn .....	1 «

Infolge Brüchigkeit des Geschwulstgewebes oder anderer technischer Fehler blieb die histologische Aufarbeitung und Untersuchung von 2 Blasen- geschwülsten, 1 Magenkarzinom und 1 Papillom erfolglos, so dass sich die nachfolgenden Feststellungen auf die mikroskopische Untersuchung von 52 Tumoren beziehen.

Die Ergebnisse unserer histologischen Untersuchungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

Bei 21 gutartigen Geschwülsten (Myoma uteri, Adenomyomatosis prostatae, Fibroadenoma mammae, Mastopathia cystica, Fibrome anderer Lokalisation und zystöse Gebilde) konnten in dem geschwulstigen Gewebe in keinem einzigen Fall Nerven imprägniert werden. Nervenfasern von intakten Aussehen waren nur in der Geschwulstkapsel oder in peripheren intaktem Geweben nachweisbar, während sich die Geschwulst selbst — einschliesslich des die Blutgefässe begleitenden Bindegewebes — als frei von Nerven erwies.

Die histologische Untersuchung von 17 bösartigen Geschwülsten (Unterlippenkrebs, Mamma- und Magenkarzinom, Uteruskarzinom, 1 Unterarm-

sarkom und 2 Zahnfleischgeschwülste) ergab folgendes: In den Mamma- und Uteruskarzinomen sowie in den aus dem aboralen Abschnitt des Darmkanals stammenden beiden (Coecum- und Rectum-) Karzinomen gelang es nicht, im Geschwulstgewebe Nerven zu imprägnieren. In dem die Geschwülste umgebenden benachbarten intakten Gewebe fanden wir dagegen reichlich Nerven-elemente, die in vielen Fällen spindelförmige Schwellungen (Varikositäten) und Degenerationserscheinungen aufwiesen. Es sei bemerkt, dass der überwiegende Teil dieser Geschwülste expansive Wachstumsneigung zeigte, wovon wir uns nicht nur aus den Operationsbefunden, sondern auch bei der histologischen Untersuchung überzeugen konnten.

In den Magenkarzinomen vermochten wir im Geschwulstgewebe sowie in den entfernt gelegenen intakten Geweben in mehreren Fällen Nerven zu imprägnieren. In der Geschwulstsubstanz wurden zumeist dünne, gewunden verlaufende, isolierte oder kleinere Bündel bildende Nervenfasern beobachtet, welche die geschwulstigen Zellnester hie und da umgingen, anderswo jedoch die Geschwulstmasse kreuz und quer durchdrangen.

Auf einzelnen Schnitten ist zu beobachten, dass von den an der Grenze der Geschwulst verlaufenden Nervenbündeln Fasern abzweigen, die sich im tumorösen Gewebe auf grösseren Abschnitten solange verfolgen lassen, bis sie die Schnittfläche verlassen bzw. verschwinden. Normale Nervenendigungen konnten wir in dem von uns untersuchten Tumormaterial niemals beobachten, obwohl in den benachbarten intakten Geweben (bei einem Unterlippenkrebs und einer Schweissdrüsen-geschwulst) sehr schöne intakte Endapparate wahrgenommen werden konnten.

Ein Teil der in den Geschwülsten anwesenden Nerven erweckt den Eindruck neugebildeter Fasern, die Anzeichen der Regeneration aufweisen. In einigen Fällen beobachteten wir genau in der Mitte des Geschwulstgewebes, an der Grenze von zwei Zellnestern, morphologisch völlig intakt erscheinende Faserbündel, die sich von der Struktur intakter Nerven kaum unterschieden. In der Mehrzahl der Fälle aber zeigten diese in der Geschwulstsubstanz verlaufenden massiveren Faserbündel, die im Laufe der Tumorinvasion aller Wahrscheinlichkeit nach sekundär in die Geschwulstsubstanz gelangt waren, schwere degenerative Veränderungen. An den wellenförmig verlaufenden Fasern konnte man häufig variköse Erweiterungen sehen; in einzelnen Fällen waren die Achsenfäden aufgestückelt und endeten keulenförmig.

Engere Beziehungen zwischen den Geschwulstzellen und Nerven-elementen vermochten wir in unserem Material selbst in Einzelfällen nicht zu beobachten; im Gegenteil haben wir den Eindruck, dass die in den Geschwülsten anwesenden Nerven das Tumorgewebe ganz willkürlich und unregelmässig durchziehen.

Als bemerkenswert sei erwähnt, dass wir bei Magenkarzinomen in mehreren Fällen Reizungs- und Degenerationserscheinungen in den die Geschwulst umgebenden intakten Geweben, im Plexus myentericus Auerbachii und im

Plexus submucosus Meissneri, auch dann feststellten, wenn das Geschwulstgewebe Nerven nicht enthielt (in diesen Fällen handelte es sich um Magenkarzinome, die auf ulzeröser Basis zur Entwicklung gekommen waren).

Die histologische Untersuchung der 14 *neuralen Geschwülste* (Meningeoma, Glioblastoma, Astrocytoma, Ganglioneuroma, Ependymoma und Cc.-Metastase) ergab folgendes:

Die Meningeome, Ganglioneurome und die Cc.-Metastase enthielten zu unserer grössten Überraschung keine Nerven, obwohl wir diese wiederholt nachzuweisen versuchten.

Demgegenüber fanden wir in den untersuchten 3 Glioblastomen reichliche Nervelemente, die das Tumorgewebe netzartig durchziehen und den Eindruck regenerierter Nerven erwecken. Um festzustellen, ob dieses morphologische Bild nicht darauf zurückgeführt werden kann, dass die Schnittebene tangential durch den mit dem Gliom in Zusammenhang stehenden kortikalen Teil verlief und es sich bei den von uns beobachteten Nervelementen eigentlich um vorhandene präformierte Elemente handelt, stellten wir aus dem zentralen Teil des Tumors nach allen Richtungen des Raumes strahlenförmig Schnitte her. Das sich auf sämtlichen Schnitten konsequenterweise wiederholende morphologische Bild beweist, dass die Axone das Geschwulstgewebe in seinem ganzen Umfang durchdringen, und zwar auch dort, wo auch keine Spuren des normalen Nervengewebes mehr vorhanden sind.

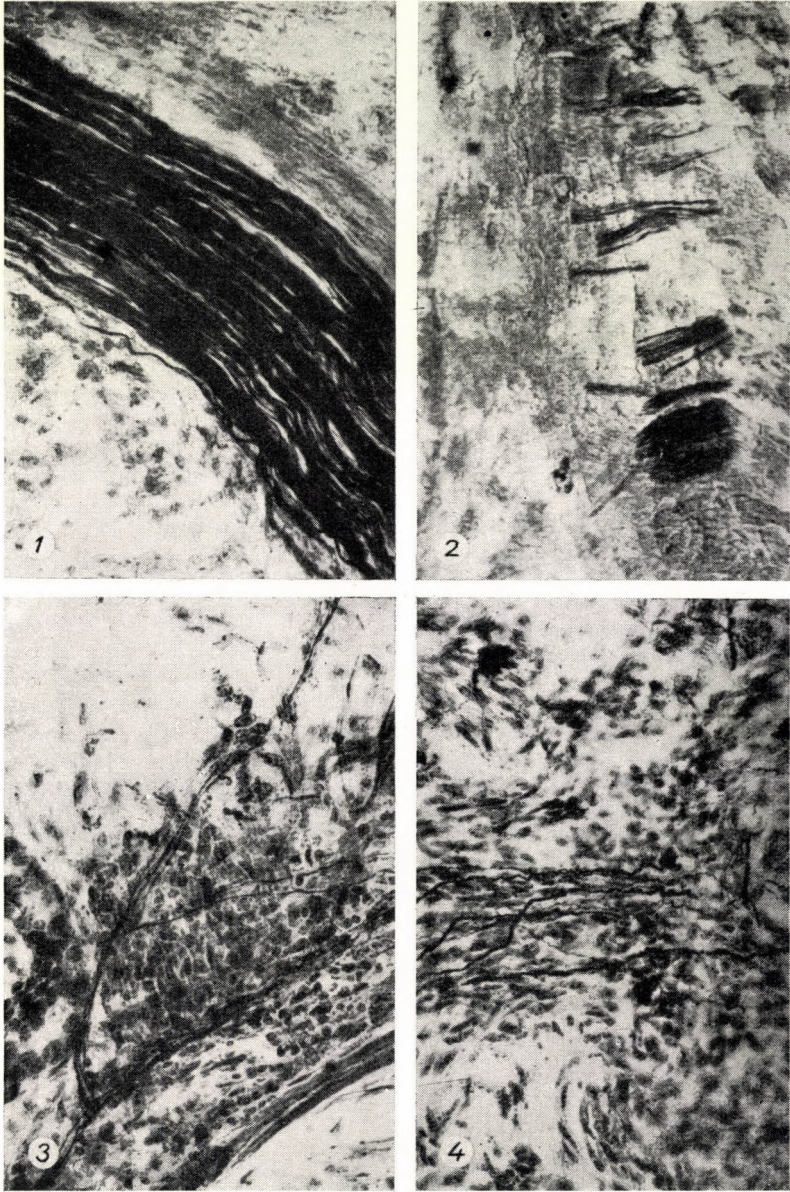
Unter den in der Tabelle angeführten neuralen Geschwülsten fanden wir intakte und Regenerationserscheinungen aufweisende Nervenfasern an den peripheren Abschnitten der Geschwulst bei 1 Astroblastom, 1 Astrozytom und 1 Ependymom. Auf den aus der Mitte der Geschwülste hergestellten Schnitten beobachteten wir hingegen schwer degenerierte Achsenfäden, welche, wie auch aus den hier veröffentlichten mikroskopischen Aufnahmen ersichtlich, sämtliche Anzeichen der Degeneration aufweisen.

Die Mikrophotogramme (Abb. 1, 2, 3, 4, 5 und 6) veranschaulichen einige charakteristische morphologische Eigentümlichkeiten der Nervelemente der untersuchten Geschwülste.

### Besprechung

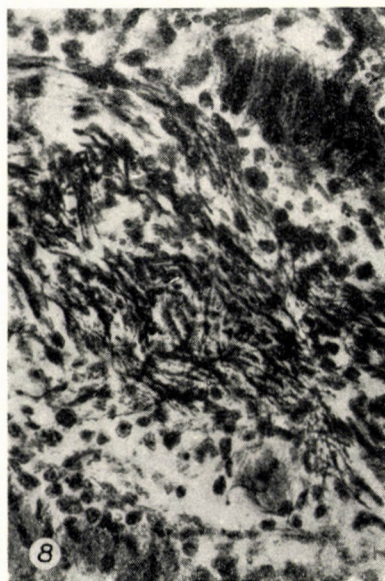
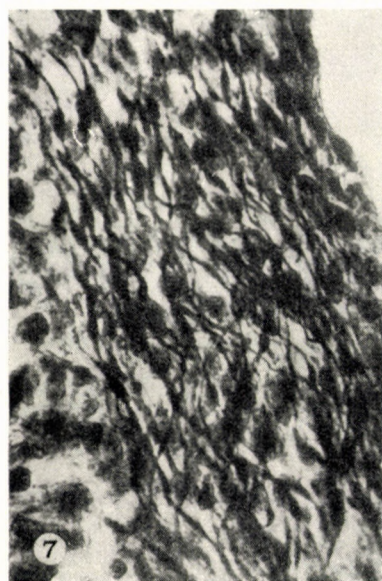
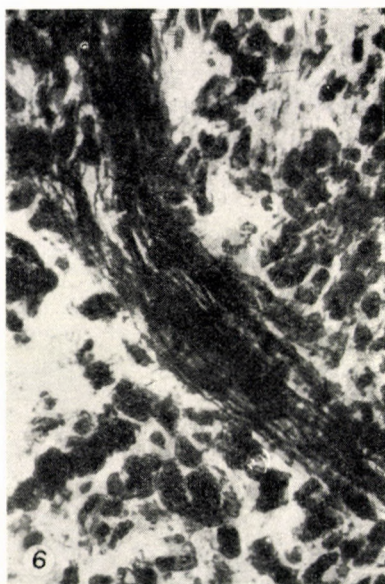
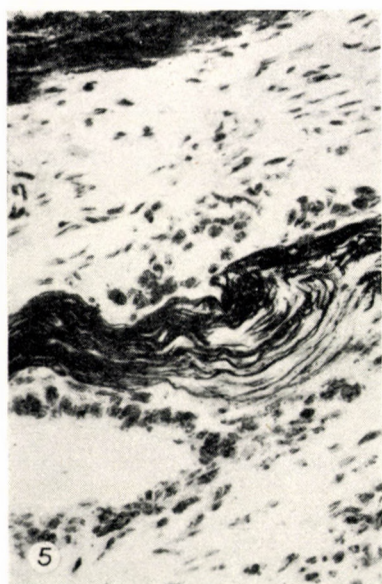
Aus den mikroskopischen Beobachtungen geht hervor, dass in den umschriebenen, expansives Wachstum zeigenden Geschwülsten — unabhängig davon, ob sie pathohistologisch als gut- oder bösartig zu betrachten sind — mit Silberimprägnationsmethoden Nerven und Nervenendapparate in der Mehrzahl der Fälle nicht nachgewiesen werden konnten.

In den zu infiltrativem Wachstum neigenden Geschwülsten sind häufig intakte und pathologisch veränderte Nerven anzutreffen, die — anders als



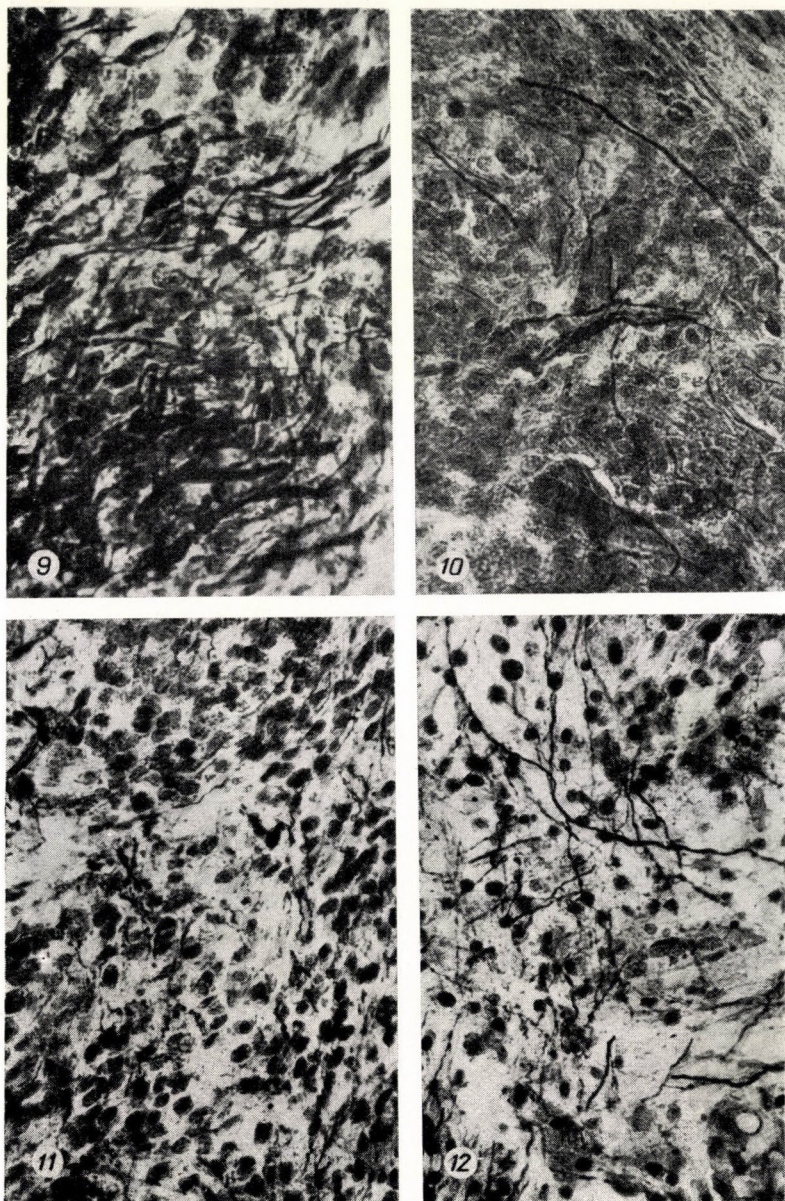
*Abb. 1—3. Carcinoma mandib. recid.*  
*Abb. 4. Fibrom der Pes anserinus*





*Abb. 5. Adenocarcinoma muciparum ventriculi*

*Abb. 6—8. Ulcerocarcinoma ventriculi*



*Abb. 9.* Ulcerocarcinoma ventriculi  
*Abb. 10—11.* Ependymoma ventr. III.  
*Abb. 12.* Astroblastoma

bei der morphologischen Struktur normaler Innervationsverhältnisse — die Substanz der Geschwulst unregelmässig durchziehen.

In Übereinstimmung mit den Literaturangaben sind wir auch auf Grund unserer eigenen Beobachtungen der Auffassung, dass die Nervelemente in

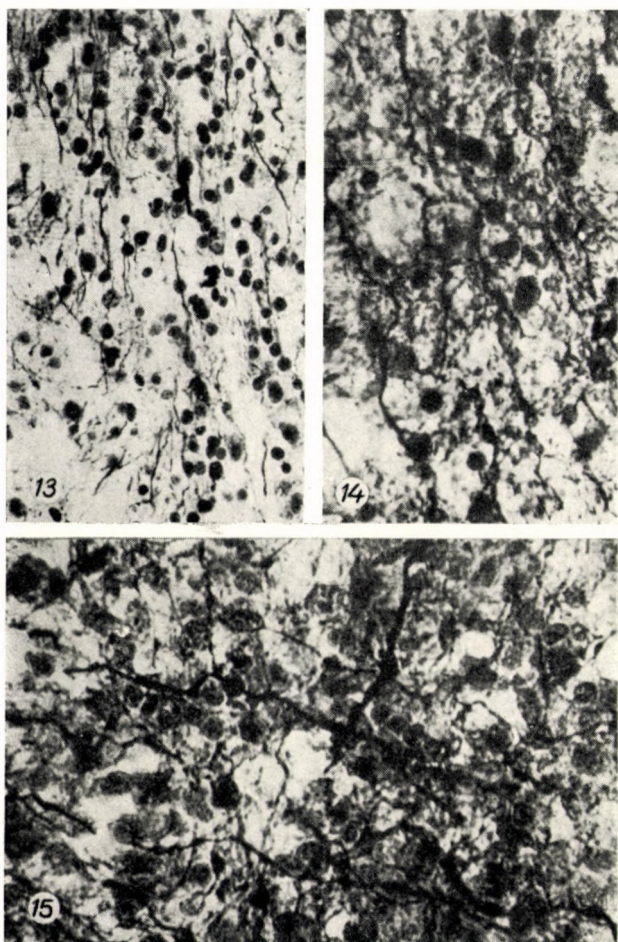


Abb. 13—15. 13: Astroblastoma; 14: Glioblastoma multiforme; 15: Glioblastoma

die Substanz der Geschwülste ebenso eindringen und sich darin verzweigen, wie die aus den zentralen Stümpfen der lädierten peripheren Nerven herauswachsenden Axone die benachbarten intakten Gewebe überschwemmen.

Die wachsende Geschwulst übt auf die benachbarten Nerven Druck aus, sie unterbricht die Kontinuirlichkeit der Achsenfäden, und die regenerierenden

Axone dringen, sich nach allen Richtungen des Raumes verzweigend, auch in die Geschwulstmasse ein. Diese Annahme wird vor allem durch die Tatsache bestätigt, dass die in den Geschwülsten anwesenden Nerven das geschwulstige Gewebe willkürlich und unregelmässig durchdringen, ebenso wie die verirrtten Achsenfäden, die bei einer Verletzung der peripheren Nerven ihr Innervationsgebiet auf Umwegen zu erreichen suchen. Aus den klassischen Lehren über die Nervenregeneration wissen wir, dass die Regeneration vom funktionellen Gesichtspunkt nur dann als vollwertig angesehen werden kann, wenn die Axone des zentralen Stumpfes der lädierten Nerven den Rezeptor- oder Effektorapparat, den sie auch ursprünglich innervierten, längs der Schwannschen Scheiden des peripheren Stumpfes erreichen.

Es liegt auf der Hand, dass bei den Geschwülsten die Anwesenheit von Nerven im Geschwulstgewebe an und für sich noch nicht die Innervation der Geschwulst bedeutet, da bekanntlich zwischen anatomischer und funktioneller Regeneration ein grundlegender Unterschied besteht.

Zweifellos vermögen infiltrativ wachsende Tumoren, die unbegrenzt wuchern, ihre schädigende Wirkung auf die benachbarten Nerven, die sich der geschwulstigen Invasion gegenüber eine Zeitlang als auffallend widerstandsfähig erweisen, in rascherem Tempo auszuüben.

Diese Annahme wird in überzeugender Weise durch unsere Fälle bewiesen, wo wir in der Mitte des Geschwulstgewebes morphologisch vollkommen intakt erscheinende Axonbündel fanden (Abb. 1).

Die langsamer wachsenden umschriebenen Geschwülste, die in den meisten Fällen über eine Kapsel verfügen, üben durch ihre raumeinengende Wirkung auf die benachbarten Nerven ebenfalls schädigende Wirkungen aus. In diesem Falle kommen jedoch infolge des eigenartigen Wachstums der Geschwulst die schädigenden Wirkungen auf die Nerven und deren Folgen morphologisch in anderer Form zum Ausdruck.

Eine Zeitlang wird der am Rande des Tumors verlaufende Nerv, den die Geschwulstmasse zur Seite drückt, saitenartig angespannt, wie dies Abb. 1 in überzeugender Weise demonstriert.

Sobald die durch die Geschwulstmasse repräsentierte mechanische Spannung die elastische Modulationsfähigkeit des in Frage stehenden Nerves überschreitet, werden die Achsenfäden verletzt, und zu gleicher Zeit mit dem hierauf folgenden Degenerationsprozess kommt auch die Regeneration des Nerven in Gang. Die sich nach allen Richtungen des Raumes verzweigenden Axone sind nicht imstande, die Geschwulstkapsel zu durchdringen und bringen, sich im Grenzgebiet des Tumors aufhaltend, merkwürdige Gebilde zustande.

Zur Unterstützung dieser Hypothese wollen wir die folgenden beiden Beispiele erwähnen: einen langsam wachsenden Unterlippenkrebs und ein Pes anserinus-Fibrom, bei denen in der Tumorsubstanz nicht ein einziger Nerv imprägniert werden konnte, hingegen in unmittelbarer Nachbarschaft der

Geschwulst sich ungewöhnlich vielfältig verzweigende, nach allen Richtungen des Raumes verästeinde junge, regenerierende Nervenfasernmassen zu sehen waren. In beiden Fällen hatte sich der Tumor in einer reichlich mit Nerven versorgten Umgebung entwickelt.

Es ergibt sich die Frage, inwieweit die morphologischen Veränderungen der in der Nachbarschaft expansiv wachsender Tumoren verlaufenden Nerven von den eigentümlichen Innervationsverhältnissen des betreffenden Organs oder Wirtsgewebes und den biologischen Eigenschaften der in Frage stehenden Nerven (motorische, sensorische oder vegetative) abhängig sind.

Im Einklang mit den Literaturangaben stellten auch wir fest, dass die dystrophischen und regenerativen Veränderungen an den in der Substanz der Geschwülste vorhandenen Nerven in den meisten Fällen kaleidoskopartig wechseln.

So finden wir in den infiltrativ wachsenden Tumoren neben völlig intakten Faserbündeln junge regenerierende Nervenfasern, ferner Nervelemente, welche für die verschiedenen Phasen der Degeneration bezeichnende morphologische Veränderungen aufweisen.

Unserer Ansicht nach gelangen die intakten und degenerierten Nervenfasern aus dem Wirtsgewebe sekundär in die Geschwulstsubstanz, welche die benachbarten Gewebe durchzieht und auch die Umgebung der Nerven infiltriert.

In der geschwulstigen Umgebung degeneriert der Nerv auf Wirkung mechanischer und chemischer Faktoren, und infolge der für die lädierten Achsenfäden charakteristischen ungehemmten Regenerationsneigung wird das geschwulstige Gewebe von frischen Sprossen überschwemmt.

Unter diesen Umständen erscheint die Annahme, wonach die Tumoren über eine eigentümliche Innervation verfügen, die das geschwulstige Wachstum unmittelbar steuert, als unbegründet.

Unserer Auffassung nach dringen die unzweifelhaft vorhandenen Nervelemente aus dem Wirtsgewebe in die Geschwulstsubstanz ein, und die biologischen Eigenschaften dieser Nerven sind von Fall zu Fall von jenen präformierten Nerven abhängig, die von der Geschwulst umschlossen, infiltriert und geschädigt wurden.

Diese Annahme schliesst naturgemäss eine mittelbare Wirkung des Nervensystems auf das Wachstum der Geschwülste, die heute bereits durch eine ganze Reihe von Literaturangaben bewiesen wird (N. N. PETROW, GY. PUTNOKY, F. GYERGYAY, GY. VARGHA usw.), nicht aus. Geschwulst und Organismus stehen in Wechselwirkung zueinander, und dieses wechselseitige Verhältnis kommt vor allem im neurohormonalen Bereich zum Ausdruck. Entzündliche und degenerative Veränderungen an den Rachennerven sind in Fällen von Magen-, Ösophagus- und Lungenkrebsen beschrieben worden. Ähnliche Veränderungen fand man — ebenfalls bei Magenkrebs — auch im

*N. lingualis* sowie in den Oblongatakernen des Vagus. Auch wir konnten in zwei Fällen pathologische Veränderungen im Plexus myentericus Auerbachii und im Plexus submucosus Meissneri bei Ulkus-Karzinom in intakten Magenabschnitten feststellen, die von der Geschwulst weit entfernt lagen. Sowjetische Autoren wiesen darauf hin, dass das Nervensystem im Laufe der geschwulstigen Erkrankung als einheitliches Ganzes reagiert, was in der Verlängerung der Chronaxie zum Ausdruck kommt.

Hinsichtlich einer Beurteilung der Frage vom entgegengesetzten Gesichtswinkel erscheinen jene experimentellen Beobachtungen beachtenswert, wonach von der Entwicklung der Teerkrebse neurale Veränderungen (Hyperargentophilie und dystrophische sowie proliferative Veränderungen der Nervelemente) nachgewiesen werden können.

Hiernach kann kein Zweifel bestehen, dass das Nervensystem im Wachstum der Geschwülste eine bedeutende Rolle spielt und seine vielseitige Wirkung auf die biologischen Prozesse nicht nur bei der normalen, sondern auch bei der pathologischen Zellteilung in Erscheinung tritt.

Offen steht noch die Frage, in welchem Ausmass die von einzelnen Autoren erwähnten, nach unseren Beobachtungen jedoch nur vereinzelt und lediglich in gewissen Geschwulstformen anzutreffenden Nervelemente an diesem komplizierten und gegenwärtig noch in vieler Hinsicht unklar erscheinenden Prozess teilnehmen.

#### Zusammenfassung

Auf Grund der Literaturangaben und eigener Untersuchungsergebnisse wird als sicher angenommen, dass dem Nervensystem im Wachstum der Geschwülste eine wichtige Rolle zukommt. Diese Rolle ergibt sich notwendigerweise aus der Wirkung des Nervensystems auf die biologischen Prozesse und erstreckt sich nicht nur auf die normalen, sondern auch auf die pathologischen Vorgänge. Der vielseitige Einfluss des Nervensystems tritt auch bei den Zellteilungen in Erscheinung.

Die Anwesenheit der in den Geschwülsten anzutreffenden Nerven bedeutet jedoch an und für sich noch nicht eine Innervation der Geschwülste. Nach den Untersuchungsergebnissen kann eine das geschwulstige Wachstum unmittelbar steuernde eigentümliche Innervation innerhalb der Tumoren nicht nachgewiesen werden. Die in den Tumoren festzustellenden intakten und degenerierten Nervenfasern gelangen aus dem Wirtsgewebe in die Geschwulstsubstanz.

#### LITERATUR

1. Балицкий, К. П.: (1952) Некоторые литературные данные о роли нервной системы в патогенезе злокачественных новообразований. *Клин. мед.* 30. 7. 41—49. —
2. BENEWOLENSKAJA, S. W.: (1946) cit. Gyergyay, F. —
3. BALÓ, J., JUHÁSZ, J., VARGHA, E.: (1953) Über durch Urethan verursachte experimentelle Lungenadenome. *Acta Morph. Hung.*, 3, 101. —
4. BOROWSKI, M. L.: (1954) Regenerarea nervului și troficitatea. Editura Medicală. București. 194. —
5. EIGER—CZARNECKI: (1931) cit. Gyergyay, F. —
6. GOLDMANN, E.: (1911) Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Tübingen. —
7. GYERGYAY, F.: (1953) Efectul terapiei prin somn asupra dezvoltării tumorilor grefate. *Buletinul Științific (Științe Medicale)* 5, 327. —
8. GYERGYAY, F., ANTALFFY, A., FODOR, F.: (1955) Influența sistemului nervos central

asupra dezvoltării tumorilor experimentale. I. sesiune științ. I. M. F. Tg. Mureș. — 9. GYERGYAY, F., HADNAGY, Cs.: (1955) com. Acad. R. P. R. 5, 69. — 10. GYERGYAY, F.: (1955) Influența sistemului nervos asupra procesului tumoral. Teza de candidatură. Tg. Mureș. (Kandidaten Dissertation) — 11. GYERGYAY, F.: (1957) A neuro-endocrin rendszer szerepe a daganatos betegségekben. Editura Medicală. București. — 12. HERZOG, ERNST: (1928) Beitrag zur Frage der Innervation der Geschwülste. Virchow's Archiv. 268, 536. — 13. ITCHIKAWA—KOTZAREFF: (1925) Bull. assoc. franc. ét. cancer. 14. — 14. ITCHIKAWA, BAUM, KOTZAREFF, UWATOKO: (1926) Trans. Japan. pathol. soc. 15. — 15. KIMURA: (1925) zit. Tsunoda. — 16. LORIN-EPSTEIN, M. J., BONDARTSCHUK, A. V.: (1927) Cancer und Vegetatives Nervensystem. Ztschr. Krebsforsch. 25, 465. — 17. MARTINOV: (1927) Ref. Zbl. allg. Pathol. path. Anat., 40, 170. — 18. MEISSEL, LARIONOW: (1930) Ztschr. Krebsforsch. 32, 379. — 19. PEARCE u. VAN ALLEN: (1926) zit. Gyergyay, F. (10). — 20. Петров, Н. Н.: (1953) Блияние нервной системы на опухолевой рост. Хирургия, 3. 7—15. — 21. PUTNOKY, Gy., KERESTÉLY, J., GYERGYAY, F., HOFFMANN, E., SÁNDOR, I., RÓNA, L., ANTALFFY, A.: (1954) Efectul unor factori care influențează sistemul nervos central asupra prinderii și dezvoltării tumorilor grefate la animale. Actualități în Patologie. Editura de Stat. București. 349. — 22. SCHAFFER, K., MISKOLCZY, D.: (1938) Histopatologie des Neurons. Hirnpathologische Beiträge. 18, Budapest. — 23. SOKOLOV, B.: (1927) zit. Gyergyay, F. (10). — 24. SPERANSKIJ, A. D.: (1948) Baze experimentale a teoriei medicinei. Editura de Stat. București. — 25. SUSNE: (1930) Ref. Ztschr. Krebsforsch. 31. 91. — 26. TSUNODA, T.: (1927) Über Beziehungen zwischen Nerven und Geschwülsten. Ztschr. Krebsforsch. 25, 423. — 27. TINOZZI, FR. P., HEIM, FR.: (1928) Ref. Ztschr. Krebsforsch. 27, 44. — 28. VARGHA, F.: (1955) Adatok az idegrendszer és a daganat növekedése közötti összefüggéshez. Kísérl. Orvostud. 7, 41.

## ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ В СВЯЗИ С НЕРВАМИ ОПУХОЛЕЙ

Т. МАРОШ, Л. ЛАЗАР и З. ЗАКАРИАШ

На основании литературных данных и своих собственных исследований, авторы определенно предполагают, что нервная система играет значительную роль в разрастании опухолей. Эта роль, в силу необходимости, вытекает из действия нервной системы на биологические процессы, и распространяется не только на нормальные, но и на патологические процессы. Многостороннее влияние нервной системы проявляется также и в отношении деления клеток.

Наличие нервов в опухолях, однако, само по себе еще не однозначно с иннервацией опухоли. Согласно исследованиям авторов нельзя доказать специфической иннервации, непосредственно влияющей внутри опухолей на разрастание опухоли. Вывляемые в опухолях неповрежденные и перерожденные нервные волокна попадают в вещество опухоли из ткани-хозяина.

## MORPHOLOGICAL OBSERVATIONS CONCERNING THE INNERVATION OF TUMOURS

T. MAROS, L. LÁZÁR and Z. ZAKARIÁS

On the basis of both the reports of other authors and their own observations, the present authors are convinced that the nervous system plays a significant role in the growth of tumours. This is a necessary consequence of the action of the nervous system upon biological processes, and applies to both normal and pathological conditions. Among others, the many-sided influence of the nervous system manifests itself in connection with cell division.

The mere presence of nerves in the tumours does not mean their innervation. No special system of nerves has been found within the tumours that would be responsible for governing tumourous growth in a direct manner. Both the normal and the degenerated nerve fibres encountered in tumours had invaded the neoplasm from the tissues of the host.

Dr. Tibor MAROS, Dr. László LÁZÁR, Dr. Zoltán ZAKARIÁS, Tîrgu Mureș,  
Str. Universității Nr 38. Rumänien.